

**Epithelproliferationen in der Mamma der Hündin
und ihre Beziehung zur Tumorbildung**

Ludbert Suermann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

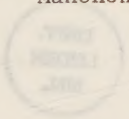
Aus dem Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische
Anatomie des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. Joachim von Sandersleben

Arbeit angefertigt unter
Leitung
von
Prof. Dr. Joachim von Sandersleben

Epithelproliferationen in der Mamma der Hündin
und ihre Beziehung zur Tumorbildung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München



von
Ludbert Suermann
aus
Hildesheim

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben
Korreferent: Prof. Dr. K. Walser

Tag der Promotion: 27. Februar 1976



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	1
B. Schrifttum	2
I. Humanmedizinische Literaturquellen	2
II. Veterinärmedizinische Literaturquellen	17
C. Eigene Untersuchungen	21
I. Material und Technik	21
II. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	25
D. Diskussion	38
E. Zusammenfassung	44
F. Literaturverzeichnis	46

A. Einleitung

Bei keiner Tierart treten Tumoren der Mamma so häufig auf wie bei der Hündin. Neben Blastomen, die eindeutig als maligne Geschwülste (Carzinome bzw. Sarkome) angesprochen werden können, gibt es die große Gruppe der sog. Mischtumoren. Bei letzteren ist es auf der Basis des histomorphologischen Bildes nicht immer möglich, eine eindeutige Aussage über die Dignität zu machen. An der Tumornatur dieser Blastome besteht jedoch kein Zweifel.

Bei der malignen Brustdrüsengeschwulst der Frau wird zum einen die de novo Entstehung des Blastoms für möglich gehalten, zum anderen wird bestimmten Veränderungen in der Drüse eine Bedeutung als Praecancerose zugesprochen. Diese als Mastopathie bezeichneten Prozesse können tumorartigen Charakter haben und werden häufig klinisch festgestellt. Bei bestimmten Formen der Mastopathie treten Epithelproliferationen auf. Sie werden im Hinblick auf Umwandlungsmöglichkeiten in echte krebsige Zellverbände diskutiert. Nach PRECHTEL (1971, 1972) können sie eine Brücke zum Carzinom der Brustdrüse bilden. Obgleich sich eine Vielzahl von Autoren mit den Mammatumoren der Hündin beschäftigt hat, liegen bislang so gut wie keine Untersuchungen darüber vor, ob es der Mastopathie der Frau entsprechende Milchdrüsenveränderungen bei der Hündin gibt.

Mir wurde daher die Aufgabe gestellt, Milchdrüsen von älteren Hündinnen auf Veränderungen hin zu untersuchen, die gegebenenfalls als Tumorstadien angesprochen werden können. Daneben sollte geprüft werden, ob entsprechende Prozesse auch in Mammae vorkommen, in denen bereits eine Tumorbildung klinisch und / oder morphologisch feststellbar ist.

B. Schrifttum

Da sich auf dem veterinärmedizinischen Sektor nur sehr wenige Autoren mit der vorgenannten Problematik beschäftigten, soll zunächst das wichtigste humanmedizinische Schrifttum abgehandelt werden. Auf die Wiedergabe älterer Literatur wird dabei bewußt weitgehend verzichtet. Erst in den letzten Jahren hat sich eine recht einheitliche Auffassung zur Frage der Mastopathie und ihrer Bedeutung als Praecancerose abgezeichnet.

I. Humanmedizinische Literaturquellen

In der humanmedizinischen Literatur sind in der jüngsten Zeit durch ausgedehnte Statistiken belegte Studien erschienen. PRECHTEL (1971, 1972) geht von dem Begriff der Mastopathie aus. Er versteht unter diesem Begriff eine abnorme, nicht neoplastische progressive oder regressive Entwicklung des Drüsen- und Bindegewebes der Mamma. Diese kann einen Drüsenkomplex betreffen oder beide; sie kann ein herdförmiger oder diffuser Prozeß sein. Die Mastopathie ist eine Fehlentwicklung, die sehr häufig auftritt; sie läßt sich unter Hinzuziehung strenger histomorphologischer Kriterien bei nahezu allen Mammae nachweisen.

Nach PRECHTEL (1971, 1972) ist eine Unterteilung der Mastopathie nach histomorphologischen Gesichtspunkten in drei Schweregrade möglich, die mit Mastopathie I, II und III bezeichnet sind.

Die Mastopathie I (M I) ist in ihrem p r o g r e s s i v e n Typ charakterisiert durch eine Hyperplasie der Läppchen, wobei deren Grundstruktur gewahrt bleibt. Dieses Bild entspricht nahezu dem einer frühen Schwangerschaft. Eine zweite Form der progressiven Veränderung kann die Proliferation von kleinen Gängen in zentralen und peripheren Abschnitten bei gleichzeitig stattfindender Stromareaktion sein; dies wird als Adenosis bezeichnet. Der Verfasser unterteilt diese Adenosis dann in eine sogenannte plumpe Adenosis, wobei nur größere Gänge proliferieren, und in eine sklerosierende Adenosis, die eine Proliferation kleiner Gänge und Endstücke zeigt. Hierbei läuft parallel dazu im Stroma eine starke Myoepithelienreaktion ab, die zu 25 % als Mikrokalzifikation nachgewiesen werden kann, später jedoch insgesamt sklerosiert.

Eine dritte Form der progressiven Art bildet einen Übergang zum Fibroadenom, verursacht durch die Proliferation von intralobulären Stroma. Dieses fibrosiert später; dabei kann entweder die Läppchenstruktur gewahrt bleiben oder die Endstücke können atrophieren oder proliferieren. Als vierte Form kann noch eine Proliferation und verstärkt auftretende Verzweigung des Gangsystems mittlerer und peripherer Abschnitte erscheinen, die oft auch noch eine periductale Stromareaktion sehen läßt.

Dem gegenüberzustellen ist der r e g r e s s i v e Typ, der mit einer Rückbildung der Läppchen und Verbreiterung der Endstückswandung einhergeht. Gleichzeitig tritt eine Fibrose des intralobulären und periductalen Mantelbindegewebes auf. Dadurch entstehen Dilatationen und Zysten des gesamten Gangsystems. Die Ursache ist darin zu suchen, daß

einerseits abgestoßenes Zellmaterial die Gänge verstopfen, andererseits eine ungleiche Fibrose zu örtlicher Einziehung führen kann. Zu Beginn der Regression haben die Zysten eine normale Epitheldecke, die dann später atrophisch erscheint. Dieses Bild wird als die klassische Mastopathia fibrosa cystica bezeichnet.

Die M I ist aber nicht nur durch eines dieser Bilder charakterisiert, vielmehr erscheinen Kombinationsformen der progressiven und regressiven Typen in unmittelbarer Nachbarschaft.

Die als Mastopathie II (M II) bezeichnete Form ist definiert als eine Dysplasie, die zudem mit einer Epithelproliferation des Gang- oder Läppchensystems einhergeht. Diese intraductalen Epithelproliferationen haben große Bedeutung, da sie u. a. einen Übergang zu den Carcinomen bilden können. Sie sind bei dieser Mastopathieform die einzigen Anhaltspunkte, die als faßbares Vorstadium des Mammacarcinoms aufgefaßt werden können. Nach den Untersuchungen von PRECHTEL (1971, 1972) liegt das Entartungsrisiko der Mastopathie II bei 5 %. Diese Ergebnisse sind noch mit einer gewissen Skepsis zu betrachten, da sie sich bisher nur auf eine fünfjährige Kontrollzeit beziehen. Möglicherweise liegt das Risiko sogar noch höher. Die Entdeckung der M II ist meist rein zufällig, denn für die bisherigen klinischen Untersuchungsmethoden hat sie keinen charakteristischen Befund.

Bei der Mastopathie III (M III) liegt in erster Linie ein atypisches Bild des Zellverbandes und der Zellen selbst vor, unabhängig davon, wie weit diese Form fortgeschritten ist.

Es gehören hierzu Veränderungen, die kanaliculäre und lobuläre Zellwucherungen aufweisen. Das Erkennen der atypischen Zellen und des auffallenden Zellverbandes selbst ist leicht, jedoch bereitet die Abgrenzung von kleinen atypischen Proliferationen gegen die M II Schwierigkeiten und läßt dies zu einem besonderen Problem werden. Bei Unklarheiten sollte jedoch mehr die Beurteilung des Zellverbandes als die des Mißverhältnisses der Kern-Plasma Relation beachtet werden.

Die atypische Zellwucherung findet ihren Ursprung fast immer in der innersten Epithelschicht. Die Zelle als solche weist vermehrt Nucleinsäure auf, was auf eine erhöhte Nucleoproteinsynthese hindeutet. Mit der Zeit geht dann die Zellpolarität und die Zellhaftung untereinander und besonders zur Basalmembran verloren. Ist dies der Fall, so ist die Prognose, selbst wenn noch keine Atypien der Zellen vorliegen, sehr schlecht. Die Zellatypie für sich allein läßt noch keine Aussage um die Dignität zu. Die M III mit der atypischen Epithelwucherung hat ein signifikant erhöhtes Entartungsrisiko gegenüber der M II, d. h. daß bei gehäuften Atypien immer ein operativer Eingriff gerechtfertigt ist. Die Auszählung der Mitoseraten pro Gesichtsfeld hat sich nicht bewährt, da sie keine ausreichende Korrelation zur Diagnose bedeutet; zudem sagt sie nicht viel aus und ist daher für die Routinediagnostik nicht geeignet, vielmehr nur für wissenschaftliche Zwecke begrenzt brauchbar.

Zusammenfassend kann nach PRECHTEL (1971, 1972) über die Mastopathie folgendes gesagt werden:

Die M I hat in ihren beiden Formen der progressiven wie

auch regressiven Typen kein signifikant erhöhtes Entartungsrisiko gegenüber der gesunden Mamma. Dieses Risiko liegt jedoch bei der M II nach jüngsten Untersuchungen bei 5 %. Bei der M III ist das Entartungsrisiko zum Carcinom derart erhöht, daß grundsätzlich ein chirurgischer Eingriff, d. h. Mastektomie, notwendig ist. Der Risikofaktor in ein Carcinom überzuspringen, liegt bei der M III im Bereich von 40 - 100 %.

BÖHMING (1964) unterteilt die Mastopathia fibrosa cystica in eine intra- und interlobuläre Fibrosis, in eine epitheliale Veränderung ohne Zysten, und ferner in eine Form, wo Zysten in den Vordergrund treten, die nach dem Verfasser grundsätzlich nach dem 25. bzw. 30. Lebensjahr in der weiblichen Brustdrüse auftreten.

Zu den epithelialen Veränderungen der einfachen Mastopathie gehört auch die Adenosis. BÖHMING (1964) und HAAGENSEN (1971) verstehen unter diesem Begriff eine gutartige Vermehrung der Acini und interlobulären Gänge. Die proliferierenden Drüsen ziehen in das extralobuläre Bindegewebe, das häufig sklerosiert wirkt. Hierbei wird der Eindruck eines infiltrativen Prozesses hervorgerufen, d. h. einer bösartigen Epithelproliferation bzw. -wucherung. Ein Unterschied zum Mammacarcinom liegt jedoch darin, daß bei der Adenosis das lobuläre Muster und herdförmige Auftreten das histologische Bild bestimmen. Diese Definition stimmt mit dem progressiven Typ der Mastopathie I von PRECHTEL (1971, 1972) überein.

Zu der komplizierten Mastopathia fibrosa cystica zählt Böhming (1964) auch die gutartigen Epithelproliferationen. Er unterteilt die komplizierte Mastopathie in eine Mehrschichtigkeit der acidophilen Epithelien, in eine Neubildung von Adenomeren und Adventivknospen, in eine Hyperplasie und Adenome der Lobuli, in intracanalikuläre Epithelknospen oder in stärker ausgeprägte intracanalikuläre Epithelproliferationen. Letztere können sich wiederum in eine solide, adenomatöse und Mischform weiterentwickeln.

Zu der komplizierten Mastopathie zählt Böhming (1964) eine Mehrschichtigkeit der acidophilen Epithelien, die bis zu vier Zellagen einnehmen können. Dabei ist das Cytoplasma weniger anfärbbar und mit einem geringeren Chromatingehalt der Kerne angefüllt. Später kann die Tendenz zur intracanalikulären Epithelproliferation bestehen.

Weiter erwähnt der Verfasser bei der komplizierten Mastopathie eine Neubildung von Adenomeren und Adventivknospen. Adenomere können innerhalb von Acini durch dichotome Teilung entstehen. Da diese Teilungsform ungleich ist, wachsen somit Komplexe unterschiedlicher Größe. Verwechslungen mit dem Adenom sind möglich. Bei den Ductus tritt die Adventivknospe auf. Sowohl Adenomere als auch die Adventivknospe sind von solidem Bau.

Die Hyperplasie und Adenome der Lobuli unterteilt der Verfasser nochmals in eine epitheliale und myoepitheliale Hyperplasie, bei der Schwierigkeiten in der Abgrenzung zwischen den Myoepithelien und den Epithelzellen bestehen. Bei der epithelialen Hyperplasie spricht der Verfasser von

Adenomen, wenn die doppelte Anzahl oder mehr von Acini vorliegt. Unbegrenzte Hyperplasien von zahlreichen Lobuli außerhalb der Schwangerschaft bezeichnet er als generalisierte Hyperplasie oder Adenombildung.

BÖHMING (1964) erwähnt, daß die intracanaliculären Epithelknospen das erste Beispiel für eine unbiologische Proliferation von Epithelien und Drüsen sein. Denn physiologischerweise bilden sich Knospen nach außen, in diesen Fällen ist es jedoch umgekehrt. Aus diesen Knospen können sich nach Ansicht des Autors solide, adenoide oder adenomatöse Epithelproliferationen entwickeln.

Bei der genannten soliden intracanaliculären Epithelproliferation werden wechselnd erweiterte Lichtungen mit auffallend gleichmäßigen Wucherungen aus dickgelagerten Epithelien gefunden. Diese Epithelien besitzen reichlich Cytoplasma, jedoch erscheint die Zellmembran schlecht begrenzt. Die Kerne sind rund bis oval mit geringem Chromatingehalt. Die Mitoserate ist gering. Die Epithelien gleichen mehr Plattenepithelien oder undifferenzierten Drüsenepithelien. Die Basalmembran ist völlig intakt.

Die adenoiden und adenomatösen intracanaliculären Epithelproliferationen bilden der intakten Basalmembran geschlossen aufsitzende Epithellagen. Von ihr aus ziehen Epithelbrücken - meist zweireihig - lumenwärts. Sie unterteilen die vorgebildeten Räume in bis zu 8-12 Tochterdrüsen. Als Sonderform dieser Proliferationsart ist noch ein weiterer Typ erkennbar: Der Basalmembran sitzt ein geschlossenes Epithelband auf, das zahlreiche drüsenähnliche Hohlräume gleicher Art einschließt. Der Epithelring obliteriert die zystisch erweiterte Lichtung nicht vollstän-

dig, sondern läßt zentral einen Hohlraum frei. Mischformen von soliden und adenomatösen Proliferationen kommen ebenfalls vor.

Auf die Beziehung der genannten Epithelproliferationen zum Carcinom bzw. Cancerogenese geht BÖHMING (1964) insofern ein, als er vermutet, daß die einfache Mastopathia fibrosa cystica nicht entartet. Demgegenüber wird die komplizierte Mastopathia fibrosa cystica vom Verfasser für Krebsverdächtig gehalten. BÖHMING fragt nun nach dem Ausgangspunkt der Krebswucherung. Er ist der Ansicht, daß eine breite Unterbrechung der Basalmembran und ein zapfenförmiger Durchbruch der intracaniculären Epithelproliferationen nach außen wohl zu fordern sei. Da aber dies nicht eindeutig gefunden wurde, ist der endgültige Beweis noch nicht erbracht. Der Verfasser hat aber Epithelzellen gesehen, die möglicherweise durch die Basalmembran oder in das ihr unmittelbar anliegende Bindegewebe durchgetreten sind. Diese Stelle könnte die Durchtrittspforte sein. In der Statistik des Verfassers entarten mehr als in einem Drittel der als kompliziert diagnostizierten Mastopathia fibrosa cystica carcinomatös.

In einer Publikation von LÖHR und KRICKE (1965) wird eine andere Definition der Mastopathie mit folgenden drei Kennzeichen aufgestellt:

1. Ersatz des Fettgewebes durch ein zellarmes faserreiches Bindegewebe.
2. Atrophie der Drüsenfelder mit zystischer Erweiterung der Ausführungsgänge.

3. Verschiedene Formen der epithelialen Hyperplasie.

Die Verfasser stellen in ihren Untersuchungen fest, daß die Diagnose "Mastopathien" in den letzten Jahren relativ stark zugenommen und die Häufigkeit der Diagnose Carcinom relativ seltener geworden ist. Dies sei eine Folge der Aufklärungsarbeit und damit der Frühdiagnosen.

Das Häufigkeitsmaximum der Mastopathie liegt ungefähr zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, also 10 Jahre früher als das des Mammacarcinoms (LÖHR und KRICKE, 1965). Zudem kamen die Verfasser zu dem Ergebnis, daß nur die Mastopathieformen mit Epithelproliferationen maligne entarten.

Eine andere Klassifizierung der intraductalen Epithelproliferationen wird von MACGILLIVRAY (1969) versucht, indem er diese in vier Stadien einteilt:

1. Die leichte Epithelproliferation; diese Proliferation füllt teilweise oder vollständig weniger als drei oder vier Gänge in einem Läppchen aus.
2. Die schwere Epithelproliferation hingegen weitet sich auf mehr als auf drei oder vier Gänge aus.
3. Eine schwere Epithelproliferation, wo Zellatypien vorhanden sind, aber aufgrund des Fehlens weiterer Kennzeichen der malignen Entartung eine Carcinomdiagnose nicht zu stellen ist.
4. Schwere intraductale Epithelproliferationen, bei der aufgrund einer hohen Rate Zellatypien - oftmals begleitet von abschätzbaren Mitoseaktivitäten

und Nekrosen - die Diagnose intraductales Carcinom gestellt werden kann.

MACGILLIVRAY (1969) erwähnt, daß maligne Entartungen, die bei einer Mastopathie auftreten können, zwischen 6 und 45 % liegen. Hier besteht jedoch die entscheidende Schwierigkeit darin, zwischen maligner und benigner Epithelproliferation zu unterscheiden. Die Grenzlinie zwischen Epithelproliferation und intraductalem Mammacarcinom ist mit Mühe festzulegen und unterliegt der wechselnden individuellen Bestimmung der Pathologen. In einigen Nachprüfungen hat der Verfasser festgestellt, daß von der einfachen Epithelproliferation Übergänge in die Grenzform oder auch in das maligne Carcinom vorkommen.

RUSH und KRAMER (1963) entdeckten in Untersuchungsreihen bei Frauen mit über 70 Jahren in 10 % ein okkultes Carcinom und in nahezu 100 % eine chronisch zystische Mastopathie. Als Praecancerose für das Mammacarcinom sehen sie nur die ductale atypische Epithelproliferation.

STEVEN et al. (1972) berichten in ihren Studien über untersuchte Mammacarcinome. Hierbei entdeckten sie in 39 % eine begleitende Mastopathie, wobei das mittlere Alter der Patienten 54 Jahre, betrug. Bei den gefundenen Mammacarcinomen ohne begleitende Mastopathie war das mittlere Alter der Patienten 61 Jahre, woraus folgert, daß ihrer Meinung nach eine Mastopathie einen erheblichen Risikofaktor darstellt.

NIZZE (1973) kommt zu der Folgerung, daß die einzelnen Kriterien der Mastopathia fibrosa cystica in der Literatur sehr verschieden beurteilt werden und die Grenze von Definitionen weit gesteckt ist. Deshalb wurde vor einigen Jahren

empfohlen, zwischen zwei Formen zu unterscheiden: Auf der einen Seite die Mastopathie oder ihre Ruheform - von ALBERTINI (1955), WALCHSHOFER (1930) und speziell BÖHMING (1964) als einfache Mastopathie und von PRECHTEL (1971, 1972) als Mastopathie I bezeichnet. Auf der anderen Seite eine von ALBERTINI (1955) nach verschiedenen Graden eingeteilte Epithelproliferation als Proliferation benannt, von BÖHMING (1964) als komplizierte Mastopathie und von PRECHTEL (1971, 1972) als M II, M III klassifiziert.

Unstimmigkeiten herrschen über die maligne Entartung der Mastopathie. In der älteren Literatur sprechen KOCHENDÖRFER (1924) von 52 %, FISCHER (1925) von 40 % und SEMB (1928) von 26-37 %. Deshalb galt früher die Mastopathie als echte Praecancerogenese. Spätere Bearbeitungen liegen dann wiederum unter 1 %. BÜNGELER (1954) und HARJE (1955) lehnen den Begriff der Praecancerose bei der Mastopathie demzufolge völlig ab. Nach ihren Untersuchungen tritt ein Mammacarcinom auf dem Boden einer Mastopathie keineswegs häufiger auf als bei der Gesamtbevölkerung. Dem setzt allerdings PRECHTEL (1971, 1972) andere Resultate in seinen Untersuchungen entgegen, in denen er die Mastopathie II und besonders die Mastopathie III als echten Risikofaktor für ein Mammacarcinom sieht; ebenso auch BÖHMING (1964), der bei der komplizierten Mastopathie von 35 % Entartung spricht.

Eine rein klinische Überprüfung der Malignitätspotenz der Mastopathie ist zwar wiederholt versucht worden, aber

bisher nicht überzeugend gelungen. LÖHR und KRICKE (1965) sprechen nach eigenen Untersuchungen von einer 2 %igen Malignitätsquote.

BÖHMINGS Untersuchungen (1964) zeigen, daß feingeweblich sehr unterschiedliche Mastopathieformen eine stark voneinander abweichende Malignitätspotenz aufweisen. Die Entartung betrug bei 2408 untersuchten Fällen 8 %.

In einer nach histologischen Gesichtspunkten vorgenommenen Aufgliederung seines Untersuchungsmaterials war das gemeinsame Vorkommen von Mastopathie und Mammacarcinom grundsätzlich nur dann anzutreffen, wenn die sogenannte komplizierte Mastopathie mit Epithelproliferationen vorlag. Hierbei war die Malignitätsquote mit 35 % - d. h. 600 Fälle - allerdings erstaunlich hoch, während die einfache Mastopathie im Gegensatz dazu überhaupt keine Entartungstendenz zeigte.

Setzt man die komplizierte Mastopathie von BÖHMING (1964) definitionsgemäß mit der Mastopathie II und III von PRECHTEL (1971, 1972) gleich, so stimmen die Ergebnisse der Entartungsquote ungefähr überein.

Auf der Basis der Morphologie - von ALBERTINI (1955), BÖHMING (1964), MÖBIUS (1966), NIZZE (1973), PRECHTEL (1971, 1972), SANDISON (1962) und URBAN (1962) - der Histochemie - HOLZNER (1965) - der Biochemie - GOLDBERG (1967) - und der Endokrinologie - BACCALUPO (1967) - scheint es sicher zu sein, daß die Epithelproliferation als das wichtigste pathologische Attribut der Mastopathie zu betrachten sei. Hierbei wurde von den Autoren in Verbindung mit der Epithelproliferation häufig der Begriff der Epithelio-

sis diskutiert. Unter der Epitheliosis verstehen PRECHTEL (1971, 1972), BÖHMING (1964) und NIZZE (1973) eine intra-ductale Proliferation unabhängig davon, ob eine ductale Proliferation mit auftritt oder nicht. PRECHTEL (1971, 1972) spricht u. a. auch von dem Stadium II der Mastopathie.

Mehrere Autoren sehen die Epitheliosis als Praecancerose an (von ALBERTINI, 1955; BAUMGARTNER et al., 1966; BÖHMING, 1964; GOLDBERG, 1967; LÖHR und KRICKE, 1965; PRECHTEL, 1971, 1972). Aufgrund dieser Epitheliosis entsteht nach LÖHR und KRICKE (1965) ein Mammacarcinom in 6,4 bis 28 % aller Patienten mit Epitheliosis.

Aufgrund jüngster Studien wird von PRECHTEL (1971, 1972) erwogen, ob das Mammacarcinom sich auch de novo entwickeln kann und die Mastopathie als Zwischenglied nicht notwendig sein muß. NIZZE (1973) stimmt in seiner Auffassung mit PRECHTEL (1971, 1972) überein, nämlich daß die de novo-Entwicklung mit in Betracht gezogen werden muß.

Nur in vier Literaturangaben wird über Carcinom-Patienten berichtet, bei denen die zweite Mamma systematisch auf Carcinom untersucht wurde. URBAN (1967) berichtet über Biopsien und SANDISON (1962) über Autopsien. In 30 % fand SANDISON (1962) bei Mammacarcinom-Patienten in der anderen Mamma eine Epitheliosis. In einer Gesamtstudie von 800 Frauen wurde von SANDISON (1962) in 22 % eine Epitheliosis entdeckt. Seine Resultataussagen decken sich mit denen von URBAN (1967). Auch NIZZE (1973) sieht in der epithelialen Proliferation generell den Keim für ein Mammacarcinom in

der gegenüberliegenden Mamma, nachdem die erste Mamma an einem Carcinom erkrankt war bzw. ist.

MÖBIUS (1966) und NIZZE (1973) fanden unter gleichen Voraussetzungen wie SANDISON (1962) bei ihren Autopsieuntersuchungen 28 % von Epitheliosis. Nach Meinung NIZZE (1973) ist es eine wichtige Frage, ob nun die Epitheliosis in der anderen Brust der Keim zum Übergang in ein Carcinom sein kann. Es scheint gesichert, daß die gegenüberliegende Mamma sehr stark gefährdet ist, ein zweites Carcinom zu entwickeln, wenn in der ersten Mamma ein Carcinom aufgetreten ist.

Über die Ätiologie der epithelialen Proliferation und des Mammacarcinoms herrschen doch sehr übereinstimmende Meinungen der zitierten Autoren vor.

PRECHTEL (1971, 1972) sieht die Pathogenese der Mastopathie in einem hormonellen Mißverhältnis zwischen Ovarstereoiden und der ihnen übergeordneten Gonatropinen. In erster Linie sind es dann die Östrogene, die er als ätiologisches Element ansieht, da sie seiner Meinung nach einen proliferierenden Einfluß auf das Epithel ausüben; aber auch bestimmte Gestagene, die in einigen Ovulationshemmern enthalten sind, üben im Gegensatz zum natürlichen Progesteron einen Reiz auf die Proliferation aus.

Ebenso sieht BÖHMING (1964) in den Hormonen die Ursache der Epithelproliferation, indem er vermutet, daß durch die vermehrte therapeutische Anwendung von Hormongaben die Zahl der Lobuli und Ductuli vergrößert werde und die intracanaliculären Epithelproliferationen zugenommen habe.

GUMMEL und BACIGALUPO (1960) geben den Hormonen Östradiol und Östron - weniger dem Östriol - zu einem stärkeren

Stimulus zur Epithelproliferation die Verantwortung. Dafür spricht auch - nach Meinung der beiden Autoren - daß Östrogene in mastopathisch veränderten Brustdrüsengewebe vermehrt gespeichert werden und damit verstärkt angreifen.

NIZZE (1973) beschreibt die Mastopathia fibrosa cystica als ein Resultat aus einer Mißbalance von Hormonen der Ovarien, Nebennierenrinde, Hypophyse und die der Schilddrüse, die ebenfalls eine Rolle mit spielen soll. Wie HAAGENSEN (1971) betont, tritt die Mastopathie klinisch erst nach Beginn der ovariellen Funktion auf und ist nach der Menopause nicht mehr auffindbar. SCHAUDIG (1924), MOSZKOWICZ (1927), PARKS (1959) und HAAGENSEN (1971) meinen deshalb, daß die Mastopathie auf einer Dysfunktion beruht. RUSH und KRAMER (1963) berichten in der erwähnten Studie, daß ihrer Meinung nach eine hormonelle Imbalance jedoch keine Ursache für eine Mastopathie sei.

Auch das Problem der sozialen Stellung schneiden LÖHR und KRICKE (1965) in ihrer Diskussion um das Auftreten der Mastopathie an. In der Literatur wird es nicht unterschiedlich bewertet. LIEBERG (1931) und GOODMAN (1939) vertreten die Ansicht, Mastopathie komme bei unverheirateten und nicht gebärenden Frauen häufiger vor. SEMB (1928) forschte unter der norwegischen Bevölkerung; bei den Unverheirateten trat doppelt so häufig - 46 % - die Mastopathie auf. Er folgerte, daß ein Mangel an normaler Entwicklung und Funktion der Brustdrüse für die Entstehung der Mastopathie von Bedeutung sein müsse.

Zusammengefaßt sind sich die zitierten Autoren wohl einig, daß die komplizierte Mastopathie - also ein Stadium, in

dem die Epithelproliferationen auftreten - unbedingt als Praecancerose anzusehen ist. Die histologischen Definitionen der Mastopathie sind unterschiedlich formuliert und klassifiziert, jedoch unter den Autoren durchweg auf eine gemeinsame Form abzustimmen.

Das ätiologische Element wird bis auf RUSH und KRAMER (1963) in der hormonellen Imbalance gesehen, eine Erörterung, die auch in die soziale Stellung der Frau mit hineinspielt.

II. Veterinärmedizinische Literaturquellen

Zu einer physiologischen Epithelproliferation in der Mamma kommt es bei der Hündin in der Gravidität.

In einer Publikation von WROBEL (1974) wird erwähnt, daß schon am 20. Tage nach der Gravidität an der lumenseitigen Lage ein mehrschichtiges Gangepithel zu beobachten ist, das von isoprismatischen Zellen gebildet wird. Die Zellen der 1. - 2. basalen Epithelschicht sind unregelmäßig gestaltet und besitzen ovale hellere Kerne. Die großkernigen, polygonalen oder abgerundeten Zellen der soliden Epitelzapfen lassen keine histologischen Unterschiede erkennen. Ebenso ist eine erhöhte Mitoseaktivität zu sehen. Bis zum 40. Tage der Gravidität steigert sich dieser Entwicklungsprozeß, wobei jetzt das Epithel der Alveolen und Gänge 2 - 3 schichtig wird und die lumenseitige Lage vorwiegend aus isoprismatischen Drüsenzellen mit großen und runden Kernen besteht.

SEKHRI und FAULKIN (1970) beobachteten, daß sogar schon nach dem 3. Tage eine Proliferation der Ductuli festgestellt wer-

den konnte. Das Lumen jedes Ductulus ist zusammengedrückt und von 1-3 reihigen Epithelzellen ausgekleidet. Im allgemeinen tritt die zweilagige Schicht am häufigsten auf.

1974 gehen HAMPE und MISDORP erstmalig auf bestimmte epitheliale Proliferationen im Zusammenhang mit Tumorbildung ein. Sie untersuchten die Mammae von Hündinnen, die zu anderen wissenschaftlichen Zwecken bestimmt waren, d. h. es erfolgte keine selektive Auswahl nach Alter, Rasse etc.

Sie unterscheiden eine Zyste, eine reguläre typische Epithelproliferation, die sie auch als Epitheliosis bezeichnen, eine lobuläre Hyperplasie entzündlicher und nicht-entzündlicher Art und die Adenosis.

Die reguläre typische Epithelproliferation betrifft die Drüsen- und Gangepithelzelle. Sie halten es auch für möglich, daß Myoepithelzellen proliferieren.

Die proliferierten Epithelzellen zeigen sich als mehrreihige große Zylinderzellen mit einem hyperchromen Kern. Von den Verfassern wird dieser Typ auch als "murale Epitheliosis" bezeichnet. Diese Epitheliosis hat nach HAMPE und MISDORP (1974) im Gegensatz zum Menschen grundsätzlich mehr einheitliche Wachstumsformen mit normalem Zellbau und Kern-Plasma Verhältnis. Differenzierungsschwierigkeiten gegen das Adenocarcinom traten in einigen seltenen Fällen auf. Die murale Epitheliosis ist in der Regel nicht zu palpieren.

Die Zysten unterteilen HAMPE und MISDORP (1974) in eine nichtpapilläre und papilläre Form. Die nichtpapilläre

Zyste kommt bei der Hündin in einem oder mehreren Mammae-komplexen relativ häufig vor. Die papilläre Zyste ist von den intracysticalen und intraductalen Papillomen und der ductalen Papillomatosis nur willkürlich zu unterscheiden.

Das Bild der nichtentzündlichen lobulären Hyperplasie kann innerhalb der Herde viele Varianten zeigen, so z.B. sezernierende Epithelzellen, proliferierende Myoepithelzellen, Ektasien und Sklerosierung. Die Hyperplasien breiten sich entweder in einem Läppchenteil herdförmig aus oder lassen das ganze Läppchen hyperplastisch erscheinen. Die nichtentzündliche lobuläre Hyperplasie kann bei mehreren zusammenhängenden Herden als Knoten palpiert werden.

Der Begriff Adenosis wird von HAMPE und MISDORP (1974) mit demselben Typ der Epithelproliferation aus der Humanmedizin abgestimmt. Im allgemeinen tritt die Adenosis, wie auch jede andere Proliferation, in verschiedenen Kombinationstypen auf, wie es auch in der humanmedizinischen Literatur geschildert wird. Man versteht unter ihr eine Proliferation von Endstücken in zentralen und peripheren Abschnitten mit begleitender Stromareaktion außerhalb des Gangsystems. Jedoch wurde von HAMPE und MISDORP (1974) auch ein einfacher rein tubulärer Typ der Adenosis gefunden. Das Wachstum von multilobulären und multiductalen Adenosisherden könnte als Adenomkomplex gefunden und interpretiert werden. Intralobuläre Adenosis und lobuläre Hyperplasiekomplexe sind eventuell nicht zu unterscheiden und treten wahrscheinlich auch in einigen Fällen als ductale Papillomatosis in Erscheinung.

HAMPE und MISDORP (1974) stellen in der besprochenen

Studie zusammenfassend fest, daß die genannten epithelialen Proliferationen sich sowohl rückbilden als auch progredient verhalten können. Nach den beiden Verfassern ist die morphologische Klassifizierung der epithelialen proliferativen Prozesse in der Mamma des Hundes viel schwieriger als die der Tumoren. Im übrigen betonen HAMPE und MISDORP (1974), daß Adenome und benigne Mischtumoren sich aus der nichtentzündlichen lobulären Hyperplasie entwickeln können.

Wegen der unterschiedlichen Meinung der Pathologen in der Humanmedizin haben HAMPE und MISDORP (1974) auf den Begriff der Mastopathie im Zusammenhang mit nicht tumorösen Veränderungen in der Mamma der Hündin verzichtet. Über die Bedeutung der Epitheliosis im Sinne des Vorstadiums eines Carcinoms wollen HAMPE und MISDORP (1974) sich z.Zt. noch nicht äußern. Sie erwähnen aber, daß die Abgrenzung zum adenopapillären Carcinom schwierig war.

C. Eigene Untersuchungen

I. Material und Technik

Es wurden die Milchleisten von insgesamt 60 Hündinnen im Alter von über einem Jahr untersucht. Die Milchleiste wurde beiderseits in ganzer Länge abpräpariert und aufgerollt, dann in 7 %igem Formalin fixiert. Nach Einbettung in Paraffin wurden nun von den Geweberollen der Mamma Schnitte in drei Ebenen angefertigt. Es wurden jeweils Schnitte aus den Randzonen und aus der Mitte der Rollen untersucht. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin Eosin.

Die Altersverteilung der 60 untersuchten Hündinnen (siehe Tab. I) liegt mit dem zahlenmäßig größten Anteil - 55 % - zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter für alle Tiere war 8,3 Jahre mit einer Streuung von 6,7. Tiere unter einem Lebensjahr wurden nicht zur Untersuchung herangezogen. Nach dem 10. Lebensjahr ist aus der Tabelle I eine starke zahlenmäßige Verringerung des Patientengutes zu erkennen. 33 Tiere starben eines natürlichen Todes und 27 wurden euthanasiert.

In der Tabelle II sind die Abgangsursachen der Hündinnen aufgeschlüsselt. Es überwiegen die Fälle von Entzündung, Tumoren und Vergiftungen bzw. Fremdkörpern. Drei Fälle wurden in der Tabelle getrennt von den anderen Tumoren aufgezeichnet, da makroskopisch ein Mammatumor diagnostiziert wurde. Darüber hinaus wurden bei 14 in der Tabelle aufgeführten Tiere Mammatumoren festgestellt, die jedoch nur ein Nebenbefund waren.

In der Tabelle III ist eine Aufschlüsselung des Untersuchungsmaterials nach Rassen dargestellt. Zudem sind die einzelnen Mammatumortypen, die beobachtet wurden, der Tabelle zu entnehmen. Die Tumoren sind in Mischtumoren, epitheliale und mesenchymale Tumoren unterteilt.

Tabelle 1

Altersverteilung der untersuchten Hunde

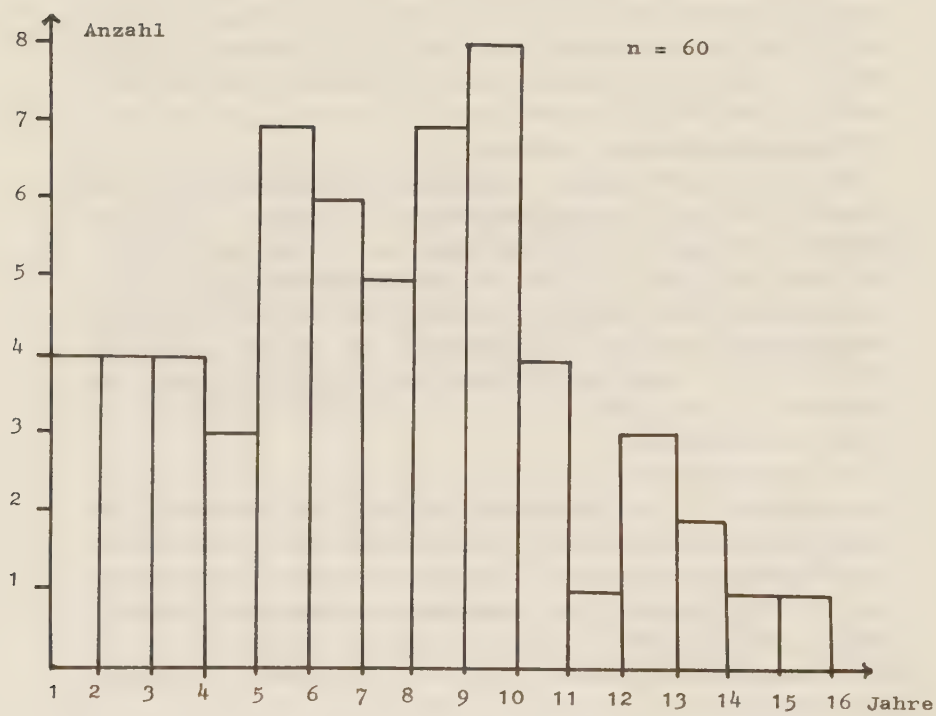


Tabelle 2

Todesursachen
der untersuchten Hunde

n=60

1. Entzündungen z.B. Pyometra	Anzahl 17
2. Tumoren außer Mamma-Tu.	12
3. Vergiftungen Fremdkörper	10
4. Skelettsyndrome z.B. Discopathie	7
5. Herzerkrankungen	3
6. Infektionskrankheiten	4
7. Mamma-Tu.	3
8. Traumen	4

Tabelle 3

Rassen- und Mammatumorverteilungen der untersuchten Hunde

n = 60

Rassen	Anzahl	T u m o r e n		
		Misch-Tu.	Epithel-Tu.	Mesenchymal-Tu.
Dackel	17	3	3	
Schäferhund	9	2		
Spaniel	5	1		
Spitz	5		1	
Schnauzer	3	1	1	
Pudel	3	2		
Dogge	3			1
Boxer	2	1		
Dt. Drahthaar	2	1		
Dobermann	2			
Sennenhund	1	1		
Landseer	1			
ung. Vorsteh-Hd.	1			
Fox	1			
Beagle	1			
Bernhardiner	1			
Bastard	3	1	1	

II. Ergebnisse der eigenen Untersuchung

Im Untersuchungsmaterial wurden verschiedene Formen von Epithelproliferationen gefunden, die entweder isoliert oder aber in Kombination mit anderen Varianten der Epithelproliferationen auftraten. Es haben sich zwei Hauptgruppen unter den epithelialen Proliferationen herauskristallisieren lassen; die adenomatöse und die papillifere Form. In der Tabelle IV sind die Hauptgruppen schematisiert wiedergegeben, in den Abbildungen 1-6 jeweils mikrophotographische Aufnahmen.

Bei der adenomatösen Epithelproliferation wurden als Unterformen drei Typen gefunden, die in ihren Grundzügen etwa gleichgestaltet waren. Demgegenüber zeigte der vierte Typ schon mehr die Tendenz zum Tumorcharakter.

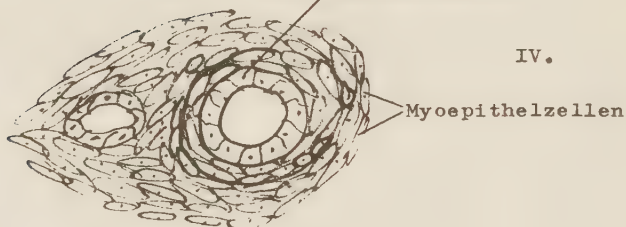
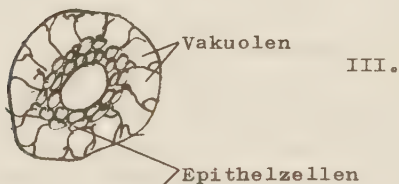
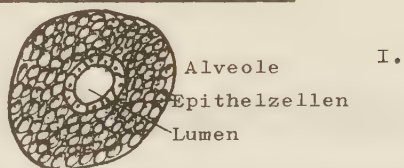
Während die papilliferen Proliferationen meist Einzelerscheinungen waren, traten die adenomatösen Proliferationen häufig in Läppchen oder ganzen Komplexen der Mammaleisten auf.

Der erste Typ (A I) der adenomatösen Form - siehe Abb. 1 - zeigt Alveolengruppen, die aus 2-4, in einigen Präparaten bis zu 6 Epithelschichten aufgebaut sind. Diese Vielschichtigkeit setzt sich ebenfalls in den Ductuli fort. Die Basalmembran erscheint intakt und Zeichen einer Zellinfiltration von Epithelzellen in das inter- oder intralobuläre Bindegewebe sind nicht augenscheinlich. Die basalen Epithelzellen haben ihre Kern-Plasma Relation verändert, indem der Zelleib vergrößert und sich mehr oval aufgeblasen darstellt. Das Zytoplasma ist durchsichtiger und der Zellkern eher chromatinreich. Auf diese Epithelzellen, die Verbindung zur Basalmembran besitzen, bauen sich mehrere atypische Epithelzellen auf. Hierbei entsteht durch die Kontaktaufnahme

Tab. 4

SCHEMATISIERUNG DER EPITHELPROLIFERATIONEN

A. Adenomatöse
Epithelproliferationen



B. Papillifere
Epithelproliferationen



untereinander der Eindruck eines ungeordneten Zellkonglomerat. Durch die epitheliale Hyperplasie wird das Lumen eingeengt und verliert den ehemaligen Charakter einer runden bzw. ovalen Form, da die verschiedenen Epithellagen unkoordiniert und ungesetzmäßig in das Lumen hineinragen. Jedoch ist bei vielen Alveolen zu beobachten, daß trotz dieser unkoordinierten sowie zahlenmäßig unterschiedlichen Epithellagen und atypischen Epithelzellen die lumenbegrenzende Zellschicht ein völlig physiologisches Bild widerspiegelt.

Der zweite Typ (A II) ist in der Abb. 2 aufgezeigt und ähnelt insofern der ersten Abbildung, daß auch hier mehrschichtige Epithellagen bei intakter Basalmembran vorgefunden werden. Eine Verbindung der basalen Epithelzellen zur Basalmembran ist erhalten, wie auch die Verbindung der Zellen untereinander. Jedoch weicht der Gesamteindruck der Hyperplasie von Typ A I ab, da die einzelne Zelle die Kern-Plasma Relation hat bewahren können und alle Zellen sehr chromatinreich sind. Das Lumen der Alveole ist sehr stark eingeengt und unförmig. Beide adenomatösen Formen (A I und A II) erstrecken sich häufig auf Läppchen oder auch ganze Mammakomplexe.

Bei dem dritten Typ (A III) - siehe Abb. 3 - treten auffällige vakuolige Umbildungen der basalen Zellreihe in Erscheinung. Die Vakuolen sind lichtoptisch mit fädigen Strukturen begrenzt. Die epitheliale Hyperplasie zeigt verschiedene Varianten. Einerseits kann es den Typ der vorher besprochenen Hyperplasien einnehmen, d. h. es können mehrere Epithellagen vorkommen, auf der anderen Seite kann aber auch eine einzelne physiologische Epithelzellschicht vorhanden sein; immer jedoch ist die Vakuolenbildung ringartig um

Lumen und lumenbegrenzende Epithelzellschichten geschlossen.

Während bei den beschriebenen drei Typen die Proliferation der Drüsen- oder Gangepithelien im Vordergrund standen, weicht der folgende vierte Typ davon ab - siehe Abb. 4 (A IV) -. Hier findet man eine starke Proliferation von spindelförmigen Zellen. Diese Spindelzellen scheinen sich aus der basalen Epithelschicht zu entwickeln und ziehen dann fischzugartig in das benachbarte Gewebe. Das Lumen ist von einer physiologischen Basalmembran mit einer einreihigen Epithellage umgeben. Die Epithelzellen zeigen keine Atypien. Die spindelförmigen Zellen - vermutlich Myoepithelzellen - ziehen stark proliferierend zwischen den Alveolen und Ductuli und verdrängen das intralobuläre Bindegewebe. Dabei werden wahrscheinlich Alveolen und Ductuli komprimiert. Verbindungsstränge in das interlobuläre Bindegewebe sind ebenso möglich wie auch eine Abkapslung des Läppchens. Die Tendenz zum Misch tumor ist aus diesem Gesamteindruck nicht zu übersehen. Man kann es wohl als unmittelbares benignes tumoröses Übergangsstadium in den Misch tumor bezeichnen.

Die zweite Form epithelialer Proliferationen ist papilliferer Art. Der erste Typ (B I) dieser papilliferen Form ist in Abb. 5 abgebildet. Man sieht eine einschichtige Epithelzellschicht mit intakter Basalmembran. Die Zellen sind stark pyknotisch und sehr chromatinreich. Die Kern-Plasma Relation ist hier zu Gunsten des Kernanteiles verschoben. Von dieser Epithellage sprießt - gleich einer Knospe - ein Zellverband in das Lumen hinein. Diese Epithelknospe setzt sich aus den gleichen beschriebenen Zellen zusammen. Verschmelzungen dieser Wucherungen von verschiedenen Basalregionen aus sind ebenfalls möglich. Diese papilliferen epi-

thelialen Proliferationen treten vereinzelt oder multipel zwischen histologisch völlig gesund aussehenden Alveolen auf. Selten erscheinen sie regional gehäuft.

In der Abb. 6 ist der zweite papillifere Typ (B II) dargestellt. Er wurde meist als Einzeltyp beobachtet. Man erkennt nahezu den gleichen Strukturaufbau des Alveolenkomplexes, nämlich einschichtige Epithelzellagen, intakte Basalmembran und lumenwärts wuchernde Epithelzellknospen. Die Epithelzellen der Basalschicht sind physiologisch gestaltet. Die Knospen zeigen einen etwas aufgelockerten Zellverband von Epithelzellen, und der schwächer angefärbte Zelleib ist z.T. aufgebläht. In den Epithelknospen sind häufig lumenähnliche Gebilde eingeschlossen.

Aus der Tabelle V gehen die Beziehung zwischen Epithelproliferation und gleichzeitig bestehendem Mammatumor hervor. Obgleich eine statistische Auswertung wegen des zu geringen Untersuchungsmaterials nicht möglich ist, soll doch auf einige Befunde eingegangen werden. Während bei den Typen A I, II, IV und B I neben den Epithelproliferationen auch Tumoren gefunden wurden, sind bei den Typen A III und B II neben den Epithelproliferationen keine Mammatumoren beobachtet worden.

Die Tabelle VI gibt eine Übersicht, in welcher Häufigkeit Epithelproliferationen bei den einzelnen Rassen vorkommen.

Tabelle 5

Epithelproliferation ohne Tumor		Epithelproliferation neben bestehenden Tumoren
A. Adenomatöse Epithelpro- liferation		
I.	6	3
II.	6	4
III.	5	0
IV.	2	5
B. Papillifere Epithelpro- liferation		
I.	4	2
II.	4	0

Tabelle 6

Verteilung der Epithelproliferationen
auf die Rassen

n=60

R a s s e n	Anzahl	Epithelproliferationen	
		adenomatöse Stadien	papillifere Stadien
Dackel	17	4	2
Schäferhund	9	2	
Spaniel	5	1	
Spitz	5		1
Schnauzer	3	3	
Pudel	3	1	1
Dogge	3		1
Boxer	2		
Dt. Drahthaar	2		
Dobermann	2	2	
Sennenhund	1		1
Landseer	1		
ung. Vorsteh-Hd.	1		
Fox	1		
Beagle	1		
Bernhardiner	1		
Bastard	3	1	

Um das Auftreten von Epithelproliferationen in Beziehung zu dem Entwicklungszustand der Milchdrüse setzen zu können, wurden diese Beziehungen geprüft und in Form einer Tabelle festgehalten (siehe Tab. VII). Die Entwicklungsphasen wurden in Ruhe-, Anbildungs-, Sekretions- und Rückbildungsstadien eingeteilt. Da das Anbildungs- und Rückbildungsstadium schwierig zu differenzieren sind, wurden beide Stadien zusammengefaßt.

Die Auswertung der in der Tabelle vorgestellten Daten zeigt folgendes: Die adenomatösen Epithelproliferationen der Typen A I - III sind vorwiegend im Sekretionsstadium der Mamma zu finden, während die übrigen adenomatösen und papilliferen Epithelproliferationstypen relativ gleichmäßig in den verschiedenen Entwicklungsphasen auftreten.

Tabelle 7
Teil 1

Entwicklungsphasen der Milchdrüse
in Beziehung zu den Epithelproliferationen

Fall Nr.	Milchdr. Stat.	Prolif. Typ	Fall Nr.	Milchdr. Stat.	Prolif. Typ
1	R	AIV, BII	16	R - A/R	-
2	R	-	17	R	-
3	S	AIII	18	R	-
4	R	-	19	R - A/R	AI, AII, BII
5	A/R - S	AIII, AIV	20	A/R - S	AI, AII, AIII
6	A/R - S	-	21	A/R - S	-
7	R	AI, AII, AIV	22	S	BI
8	A/R	BI	23	A/R - S	AII
9	A/R - S	AI, AII	24	S	-
10	S	AI, AII, AIII, AIV, BI	25	S	-
11	S	AIV, BI	26	A/R - S	AI
12	R	BI	27	R	-
13	S	AI, AII, AIII	28	R	-
14	R	BII	29	R - A/R	-
15	A/R	-	30	AR/ - S	-

R = Ruhestadium
A/R = An-/Rückbildungsstadium
S = Sekretionsstadium

Tabelle 7
Teil 2

Entwicklungsphasen der Milchdrüse
in Beziehung zu den Epithelproliferationen

Fall Nr.	Milchdr. Stat.	Prolif. Typ	Fall Nr.	Milchdr. Stat.	Prolif. Typ
31	R - A/R	-	46	A/R - S	-
32	R	-	47	R - A/R	-
33	A/R - S	-	48	R - A/R	-
34	R	-	49	A/R - S	-
35	R - A/R	-	50	A/R - S	-
36	R	-	51	A/R	-
37	A/R - S	-	52	R	-
38	S	-	53	A/R - S	AII
39	R	-	54	R - A/R	-
40	A/R - S	-	55	R	-
41	R	-	56	R - A/R	-
42	S	-	57	A/R - S	AI, AII, AIV
43	A/R - S	-	58	R	BII
44	A/R - S	AIV	59	A/R - S	BII
45	S	-	60	A/R - S	AI

R = Ruhestadium
A/R = An-/Rückbildungsstadium
S = Sekretionsstadium

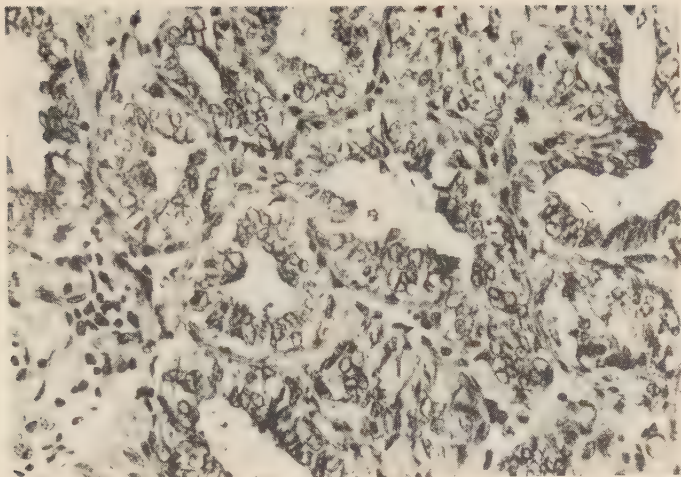


Abb. 1: Adenomatöse Epithelproliferation (A I)

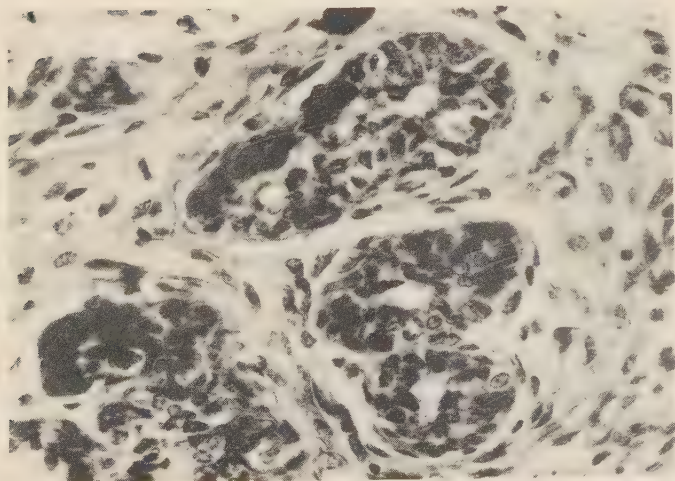


Abb. 2: Adenomatöse Epithelproliferation (A II)

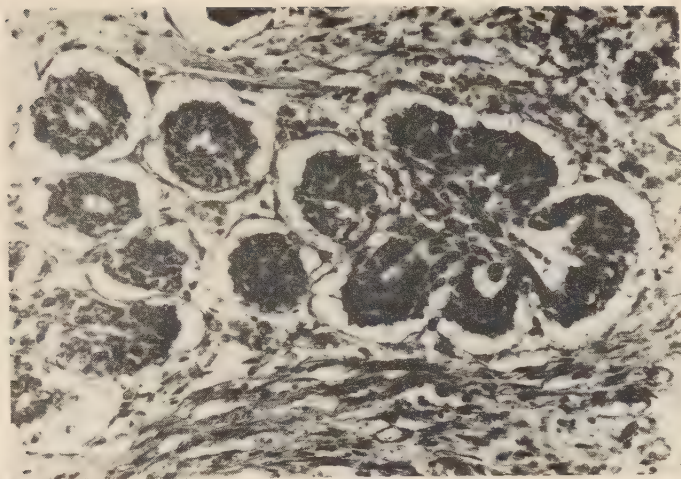


Abb. 3: Adenomatöse Epithelproliferation (A III)

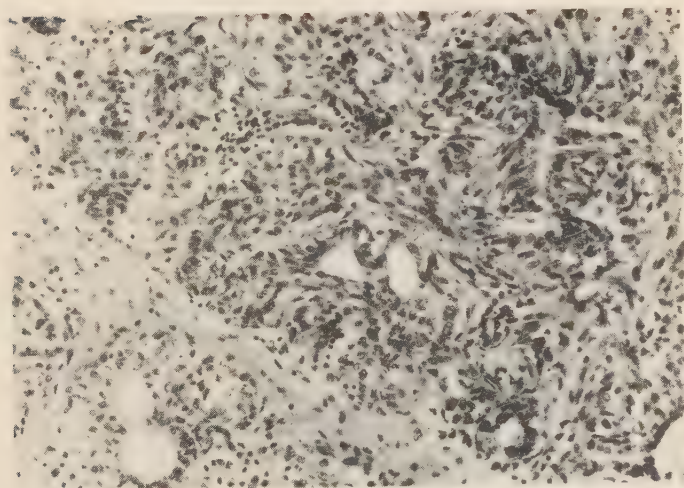


Abb. 4: Adenomatöse Epithelproliferation (A IV)

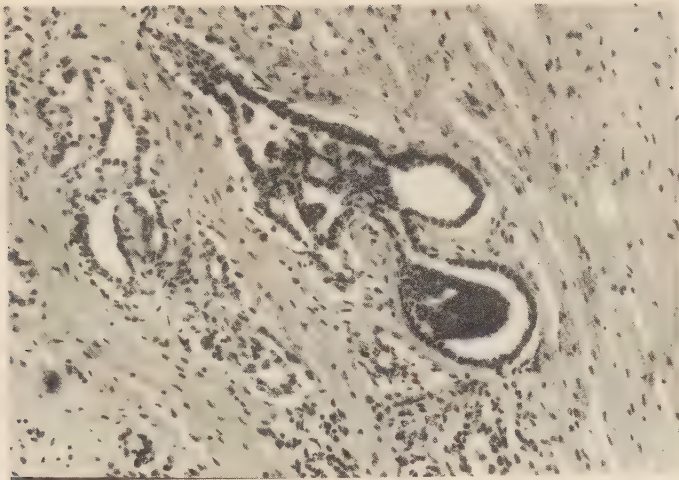


Abb. 5: Papillifere Epithelproliferation (B I)

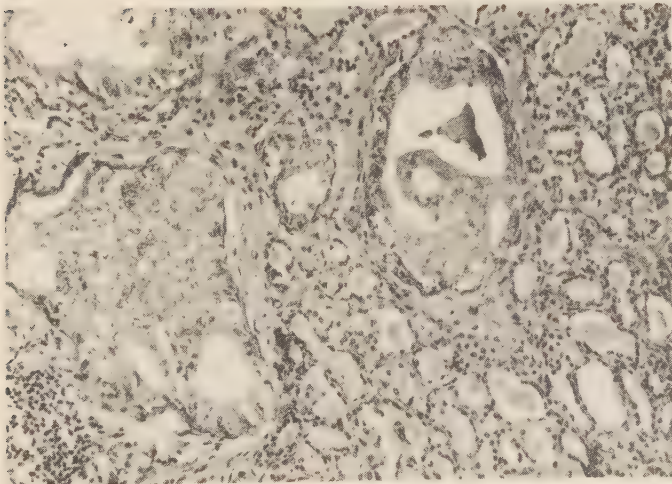


Abb. 6: Papillifere Epithelproliferation (B II)

D. Diskussion

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war nach spontanen epithelialen Proliferationen in Milchleisten von Hündinnen zu suchen. Es sollte geprüft werden, ob derartige Proliferationen als Anfangsstadien von bösartigen epithelialen Geschwülsten angesehen werden können.

Wie in der Humanmedizin diskutiert wird, bieten sich zwei Möglichkeiten der Entstehung von Neoplasmen in den Milchdrüsen an. Als Ausgangsformationen sind dabei grundsätzlich das Gang- oder/und das Endstückepithel in Betracht zu ziehen. Die eine Möglichkeit besteht in unmittelbaren malignen Zelltransformationen ohne sichtbare Vorstufe - als de novo-Entstehung bezeichnet - mit infiltrierendem Wachstum. PRECHTEL (1971, 1972) und NIZZE (1974), die diese Entstehungsmöglichkeit diskutieren, sind der Meinung, daß sie nur gelegentlich nachzuweisen sei. Wahrscheinlich entwickle sich aber ein beträchtlicher Teil der Carcinome im fortgeschrittenen Lebensalter auf diesem Wege.

Im eigenen Untersuchungsmaterial wurden Veränderungen an Epithelzellen, die im Sinne einer de novo-Entstehung eines Carcinoms interpretiert werden könnten, nicht gefunden. Daher kann zu dieser Frage auch nicht direkt Stellung genommen werden. Die Untersuchungen zeigten jedoch, daß Frühstadien sogenannter Mischtumoren, d. h. Proliferationen von Epithel- und Myoepithelzellen (Typ IV der Veränderungen), nicht selten in der Milchdrüse der älteren Hündin beobachtet werden können. Diese Zellproliferationen betreffen häufig nur einzelne Drüsenläppchen bzw. nur Läppchenabschnitte. Damit entziehen sie sich der Möglichkeit der klinischen Feststellung im Rahmen der Palpation.

Der zweite Weg der Entstehung eines Milchdrüsenkarzinoms beim Menschen ist der über bestimmte Typen der Mastopathie. Besonders solche Formen, in denen Epithelproliferationen mit Atypien der Epithelzellen bzw. des Zellverbandes auftreten, sind mit einem Risikofaktor behaftet.

Aufgrund eigener Untersuchungen kann zu der Frage eventueller Vorstadien bei der Hündin wie folgt Stellung genommen werden.

In dem vorliegenden Untersuchungsmaterial wurden epitheliale Proliferationen nicht selten gesehen, und zwar sechs verschiedene Typen (Schematisierung auf Seite 26, Mikrophotogramme auf Seite 35-37). Zunächst ist zu prüfen, ob die verschiedenen Proliferationstypen zu bestimmten Entwicklungsphasen der Mammæ in Beziehung stehen. Auffallend z.B. ist die starke Häufung von adenomatösen Epithelproliferationen der Typen AI-III in Mammæ im Stadium der Sekretionsphase. Damit erhebt sich die Frage, ob diese Proliferationstypen nicht auch zum Normalbild einer Mamma im Stadium der Sekretion gehören können, d. h. daß noch immer in Anbildung begriffene Läppchen vorhanden sind. Dagegen würde sprechen, daß in acht Fällen des gleichen Stadiums entsprechende Proliferate nicht gefunden wurden. Die von WROBEL (1974) und SEKHRI und FAULKIN (1970) beschriebenen Epithelproliferationen, die sich während der Gravidität entwickeln, unterscheiden sich von den im eigenen Material gefundenen dadurch, daß Zellatypien und Vakuolenbildung wie in Typ A III fehlen.

Hinweise dafür, daß die Typen A I-III bereits Proliferate im Sinne einer echten Tumorbildung darstellen, zeigten sich nicht. Die Läppchenstruktur bleibt immer erhalten, die Zellatypien halten sich in Grenzen. Ob sich aus derartigen Pro-

liferaten zu einem späteren Zeitpunkt ein Tumor entwickeln kann oder ob sie sich mit dem übrigen Milchdrüsengewebe nach der Laktation wieder zurückbilden vermögen, könnten nur Verlaufsuntersuchungen klären. Letztere wurden nicht durchgeführt.

Bei der Betrachtung der adenomatösen Epithelproliferation des Typs A IV ist keine Beziehung zu den unterschiedlichen Entwicklungsphasen der Mamma zu beobachten. Daraus ist zu folgern, daß dieser Typ nicht in das physiologische Bild einer Mamma einzuordnen ist. Der Typ A IV weicht wesentlich von den vorhergehend besprochenen Typen A I-III dadurch ab, daß hier vorwiegend eine Proliferation myoepithelialer Zellen erscheint. Dieser Typ wurde insgesamt in sieben der untersuchten Mammae gefunden. Das jüngste Tier, bei dem diese Proliferate auftraten, war sieben Jahre alt.

Die im Rahmen dieser Untersuchungen vorgefundenen epi- und myoepithelialen Proliferationen vom Typ A IV zeigen unterschiedliche Größe; häufig waren mehrere in einer Milchleiste anzutreffen. Die kleinsten hatten etwa die Größenordnung einer Alveole, die größeren bereits deutlichen Tumorcharakter im Sinne eines Mischtumors. Mit zunehmender Größe traten auch myxoide und chondroide Areale auf. Aus diesen Beobachtungen kann man den Schluß ziehen, daß die Umwandlung im Milchdrüsenparenchym (Alveolen, Gänge) im Sinne eines Mischtumors schon sehr früh histomorphologisch zu erkennen ist, jedenfalls früher als durch Palpation klinisch erkennbar. Eingangs der Diskussion war hierauf bereits hingewiesen worden.

Die Typen B I und II zeichnen sich durch papillifere Epithelproliferationen aus. Zellatypien, Deformation des betroffenen Zellverbandes und z. T. auch Verformung der Läppchenstruktur wurden gesehen. Diese Typen wurden in allen Entwicklungsstadien der Mamma gefunden; damit kann man sie wohl

nicht zum Formenkreis physiologischer Proliferationen rechnen. Echten Tumorcharakter tragen sie aber auch nicht, d.h. man sieht häufiger in verschiedenen Läppchen nur einzelne Alveolen bzw. kleine Gänge mit entsprechenden Zellproliferationen. Ein Übergang in Tumorzellverbände mit papilliferer Struktur oder andere Hinweise für eine maligne Entartung, wie z. B. das Auftreten von Tumorzellen in Lymphgefäßen oder in regionären Lymphknoten war nicht feststellbar. Trotzdem halte ich es für möglich, daß diese Proliferationstypen mit einem Entartungsrisiko in Richtung Carcinom behaftet sind. Hierfür spricht insbesondere die in der Regel vorhandene Atypie der intraalveolär oder intraductal gewucherten Zellen.

Ein Vergleich der Epithelproliferationen des eigenen Untersuchungsmaterials mit den von HAMPE und MISDORP (1974) beschriebenen Befunden ist nicht ganz einfach. Es ergeben sich jedoch gewissen Übereinstimmungen. Das von HAMPE und MISDORP (1974) als reguläre typische Epithelproliferation beschriebene und als Epitheliosis bzw. "murale Epitheliosis" bezeichnete histologische Bild entspricht in etwa dem eigenen Typ B I. HAMPE und MISDORP (1974) diskutieren im Zusammenhang mit dieser Epitheliosis die Anwesenheit von Myoepithelzellen. Sie halten es für möglich, daß gleichzeitig Myoepithelzellen proliferieren. Eine Atypie des Zellverbandes erwähnen die Autoren nicht, während sie bei unseren Formen B I und II deutlich zu Tage tritt. HAMPE und MISDORP (1974) wollen sich z. Zt. noch nicht endgültig über die Bedeutung einer Epitheliosis im Sinne des Vorstadiums eines Carcinoms äußern. Sie geben z. B. an, daß sie einigen Fällen begegnet sind, in denen die Abgrenzung zum adenopapillären Carcinom

schwierig war.

HAMPE und MISDORP (1974) beschreiben bestimmte Proliferationen des Milchdrüsengewebes unter der Bezeichnung "nicht entzündliche lobuläre Hyperplasie". Die im eigenen Material als Proliferationstypen A I - A III bezeichneten entsprechen dieser weitgehend. Das Vorhandensein von myoepithelialen Proliferationen würde meinem Typ A IV entsprechen. Die oben genannten Autoren kommen zu dem Schluß, daß es klar erscheint, daß sich komplexe Adenome und benigne Mischturen aus lobulären Hyperplasien entwickeln können. Zu dem selben Schluß haben meine Untersuchungen geführt, soweit es den Typ A IV betrifft, wie am Anfang dieser Diskussion bereits erwähnt.

Es soll auch noch die Frage angesprochen werden, ob es zweckmäßig erscheint, den Begriff der "Mastopathie" aus der Humanpathologie für bestimmte Veränderungen in der Milchdrüse der Hündin zu übernehmen. HAMPE und MISDORP (1974) nehmen davon Abstand. Auch ich halte es für nicht zweckmäßig, da letzten Endes über möglicherweise vergleichbare Befunde in der Mamma der Hündin noch zu wenig bekannt ist. Insbesondere fehlen noch ausgedehnte Verlaufsuntersuchungen und statistische Absicherungen. Im eigenen Material fanden sich zumindest keine Veränderungen, die eine Ähnlichkeit mit der Mastopathie I im Sinne von PRECHTEL (1971, 1972) bzw. der einfachen Mastopathie im Sinne von BÖHMING (1964) aufwiesen. Gewisse Ähnlichkeiten könnten aber zu den Mastopathien II und III nach PRECHTEL (1971, 1972) bzw. zur komplizierten Mastopathie nach BÖHMING (1964) bestehen.

Abschließend sei noch kurz auf die mögliche Ätiologie epithelialer Proliferationen eingegangen. HAMPE und MISDORP (1974) bringen die atypischen Epithelproliferationen bei der

Hündin im Zusammenhang mit dem Sexualzyklus. Sie machen Hormonschwankungen dafür verantwortlich. In der humanmedizinischen Literatur wird eine Imbalance zwischen den Hormonen der Ovarien, Hypophyse, Nebennierenrinde und sogar Schilddrüse (NIZZE, 1973) genannt. Aufgrund der eigenen Untersuchungen kann zu dieser Frage nicht Stellung genommen werden. Es wird jedoch für möglich gehalten, daß bei der Hündin derartige Einflüsse von Bedeutung sind.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurden alle Segmente der Milchdrüse von 60 meist älteren Hündinnen auf das Vorkommen von Epithelproliferationen untersucht. Bei einzelnen Tieren war klinisch bereits ein Carcinom festgestellt worden, bei den meisten war der Palpationsbefund negativ gewesen.

Es wurden sechs verschiedene epitheliale Proliferationstypen in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden. Drei dieser Typen traten nicht selten in Mammae auf, die sich im Zustand der Sekretion befanden. Es wird für möglich gehalten, daß es sich dabei um Proliferationen im physiologischen Bereich handelt. Bei einem Typ kann man den Übergang zu myoepithelialen Mischtumoren aus dem histomorphologischen Bild ableiten. Bei zwei weiteren Typen, die papillifere Grundstruktur zeigten und sowohl in Alveolen als auch in Milchgängen auftraten, wird die Möglichkeit einer carcinomatösen Entartung diskutiert. Es war nicht möglich, eine derartige Entartung in den untersuchten Fällen zu beweisen.

Es wird die Frage erörtert, ob der aus der Humanpathologie stammende Begriff der "Mastopathie" (verschiedene Typen sind möglich) auf Veränderungen in der Mamma der Hündin verwendbar ist. Diese Frage wird verneint.

E. S U M M A R Y

All segments of the mammary glands of 60 - for the most part older - bitches were examined with special regard to the incidence of epithelial proliferations. In some animals a carcinoma already had been detected clinically, but most of them had brought negative results on palpation.

Six different types of epithelial proliferation were found with variable incidence. Three of those types frequently occurred in secreting mammary glands. These types of proliferation are possibly within the physiological range.

In one type transition to myoepithelial mixed tumours can be concluded from the histomorphological picture. In two further types, which showed a papilliferous basic structure occurring as well in acini as in ducts, the possibility of a carcinomatous transformation is considered. Such a malignant transformation could not be proved by the cases examined.

The question is discussed whether the term "Mastopathia" (different types are possible) taken from human pathology can be adopted for lesions of the mammary gland in bitches. The answer is negative.

L i t e r a t u r

- von ALBERTINI, A. Histolog. Geschwulst Diagnostik
Thieme, Stuttg. 1955
- BACGALUPO, G. Steroidstoffwechsel-Besonderheiten
bei Patienten mit Brustkrebs. Abh.
dtsh. akad. Wiss. Berlin, Klasse
med. Wiss. Vol. 1, S. 99-107 (1967)
- BAUMGARTNER, H. Das Problem der Mammatumoren.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. Vol. 27,
S. 60-111 (Karger, Basel 1966)
- BÖHMING, R. Mastopathia fibrosa cystica, ihre
Epithelproliferation und deren Be-
ziehung zum Carcinom. Erg. Allg.
Path. Anat. 45, S. 39-116 (1964)
- BÜNGELER, W.
DONTENWILL, W. Über den Begriff der Praecancerose
unter besonderer Berücksichtigung
der Mastopathie und des atypischen
Portioepithels. Med. Klinik, S. 1589
-1601 (1954)
- FISCHER, W. Über die klinische und pathologisch-
anatomische Beurteilung von Geschwül-
sten und zystischen Veränderungen der
Brustdrüse. (Path. Inst. der Univer-
sität Rostock) Dtsch. Z. Chir. 192,
S. 1-12 (1925)

- GOLDBERG, D. M. Nucleases, adenosine/deaminase and
PITTS, J. F. dehydrogenases in malignant and non-
AYRE, H. A. malignant lesions of the female breast.
 Brit. J. Cancer 21, S. 312-321 (1967)
- GOODMAN, B. Factors influencing mammary cancer
 development and post-surgical survival.
 Arch. Surg. 38, S. 917-931 (1939)
- GUMMEL, H. Vergleichende Steroiduntersuchungen
BACIGALUPO, G. bei Brustkrebs und Mastopathie. Chir.
SCHUBERT, K. 31, S. 491-494 (1960)
- HAAGENSEN, C. D. Diseases of the breast. (Second Edition)
 W. B. Saunders Co., Philadelphia, Lon-
 don, Toronto, S. 155-168 und S. 503-
 519 (1971)
- HAMPE, J. F. Tumors and dysplasie of the mammary
MISDORP, W. gland. Bull. Org. mond. Sante.
 Bull. Wld. Hlth. Org. 50, S. 111-113
 (1974)
- HARJE, H, Diss. Kiel 1955
- HOLZNER, H. H. Histochem. Untersuchungen über das
KAUFMANN, F. Verhalten der Phosphatasen bei der
 zystischen Mastopathia, beim Fibro-
 adenom und Carcinom der menschl. Brust-
 drüse. Krebsarzt 20, S. 185-192 (1965)

- KOCHENDÖRFER, F. Diss. Tübingen, 1924
- LIEDBERG, N. Über Mastopathia cystica. Acta chir. scand. (Stockh.) 68, S. 369-424 (1931)
- LÖHR, B. Die Mastopathia und ihre Beziehung zum Mammacarcinom. Bruns Beitr. Klin. Chir. 221, S. 131-146 (1965)
- KRICKE, E.
- MACGILLIVRAY, J. B. The problems of chronic mastitis with epitheliosis. J. of clinical Pathology 22, S. 340-347 (1969)
- MÖBIUS, G
- NIZZE, H. Mastopathia fibrosa cystica und Epithelproliferationen in weibl. Brustdrüsen des Sektionsgutes. Frankf. Z. Path. 75, S. 297-305 (1966)
- MOSZKOWICZ, L. Sexualzyklus, Mastopathie und Geschwulstwachstum der Mamma. Arch. klin. Chir. 144, S. 138-161 (1927)
- NIZZE, H. Fibrous cystic mastopathy and epitheliosis in the opposite breast of mammary carcinoma patient. Oncology 28, S. 319-330 (1973)
- PARKS, A. G. The mikro-anatomy of the breast. Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 29, S. 1-21 (1967)

- PRECHTEL, K. Mastopathie und altersabhängige Brustdrüsenveränderungen. Fortschr. der Med. 89. Jg. 33, S. 1312-1315 (1971)
- PRECHTEL, K. Beziehungen der Mastopathie zum Mammacarcinom. Fortschr. der Med. 90. Jg. 2, S. 43-45 (1972)
- RUSH, B. J. jr.
KRAMER, W. M. Proliferative histologic changes and accult carcinoma in the breast of the aging female. Surg. Gynec. Obstet. 117, S. 425-432 (1963)
- SANDISON, A. T. An autopsy study of adult human breast. Nat. Cancer Inst. Monogr. 8, S. 35-57 (1962)
- SCHAUDIG, Über totale Fibroadenomatose der Mamma. Zbl. Chir. 38, S. 2106-2107 (1924)
- SEKHRI, K. K.
FAULKIN, L. J. Mammary gland. The Beagle as an experimental dog. S. 327-349 (1970)
- SELLEI, C.
MASSZI, F.
TOTH, I. Untersuchungen der 17-Ketosteroidfraktionen im Urin bei Mastopathia. Abh. dtsch. akad. Wiss. Berlin. Klass. med. Wiss. 1, S. 131-135 (1967)

- SEMB, C. Acta chir. scand. (Stockh.) 64,
Suppl. 10 (1928)
- STEVEN, G. Prognostic implications of fibro-
SILVERBERG, MD. cystic dysplasia in breasts removed
ARUN, R. for mammary carcinoma. Cancer, 29,
CHITALE, MD. S. 574-580 (1972)
SEYMOUR, H.
LEVITT, MD.
- URBAN, J. A. Bilaterality of cancer of the breast.
Cancer 20, S. 1867-1870 (1967)
- WALCHSHOFER, E. Über Rückbildungsgänge in der altern-
den Mamma. Dtsch. Z. Chir. 224,
S. 137-149, (1930)
- WROBEL, K.-H. Histochem. und histolog. Untersuchun-
FATHY EL ETREBY, M. gen an der Milchdrüse der Beagle Hündin.
GÜNZEL, P. Acta histochem. Bd. 51, S. 61-78 (1974)

Zum Schluß der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. J. von Sandersleben für die Überlassung des Themas und die großzügig gewährte Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. D. von Bomhard für seine mir gewährte freundliche Unterstützung.

Für die technische Hilfe bei der Anfertigung der Schnitte danke ich den Damen M. Meißner, Ch. Winkler und E. Kemper.

Lebenslauf

Am 25. Dezember 1945 wurde ich, Ludbert Suermann, als erstes Kind des Landwirts Burghard Suermann und seiner Frau Anna-Maria, geb. Sauer, in Hildesheim geboren.

1952 wurde ich in die Volksschule Gardessen - Kreis Braunschweig - eingeschult, und die Reifeprüfung legte ich 1966 am Theodor Heuss Gymnasium ab.

Anschließend absolvierte ich für zwei Jahre meinen Wehrdienst in der Bundeswehr und nahm im Herbst 1968 das Studium der Tiermedizin in Hannover auf. Nach dem Physikum im Sommer 1970 setzte ich das tiermedizinische Studium in München fort und erhielt im September 1973 die Bestallung als Tierarzt.

Die vorliegende Arbeit habe ich im Oktober 1973 aufgenommen.

